

PCT/CZ2004/000078
23.11.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

REC'D 28 DEC 2004

WIPO

PCT

potvrzuje, že
PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 25.11.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-3216

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Schneiderová

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

181847/KB

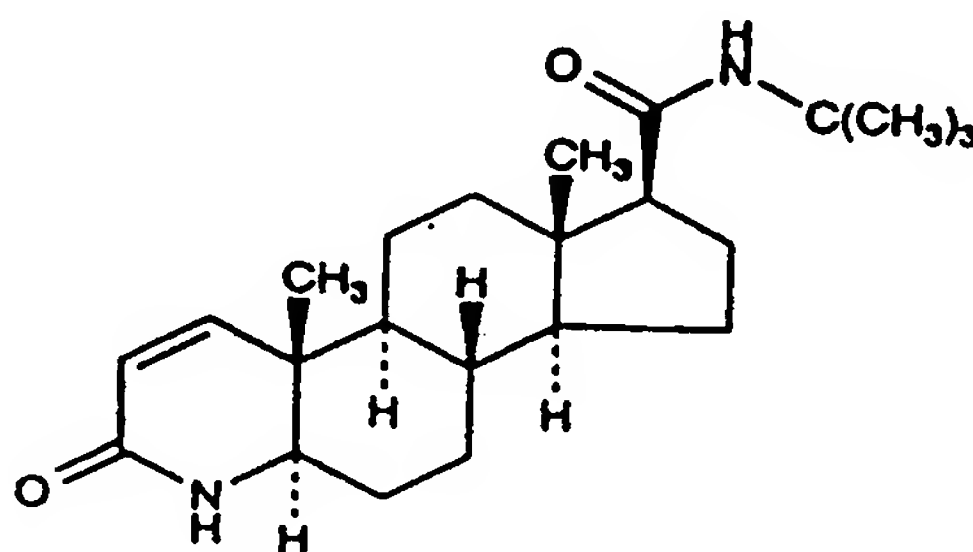
Způsob přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymerfnní formu finasteridu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymorfní formu finasteridu.

Dosavadní stav techniky

Finasterid je obecně přijaté označení pro (5 α ,17 β)-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-en-17-karboxamid vzorce



Tato látka má sumární vzorec $C_{23}H_{36}N_2O_2$, molekulovou hmotnost 372,55 a teplotu tání 257 °C. Je dobře rozpustná v chloroformu a v nižších alkoholech a prakticky nerozpustná ve vodě. Až dosud jsou známe tři polymorfní formy finasteridu, které jsou označeny jako formy I, II a III. Tyto polymorfní formy se liší v podstatě pouze rentgenovými spektry, zatímco jejich důležité fyzikálně-chemické vlastnosti jsou shodné. Finasterid je biologicky účinná látka ovlivňující hormonální systém organismu. Terapeuticky se podává v pevné orální lékové formě při léčení alopecie a benigní hyperplasie prostaty. Předpokládá se i využití

finasteridu při léčbě maligních stavů. Mechanismus účinku finasteridu je založen na specifické inhibici intracelulárního enzymu 5α -reduktázy, který převádí mužský pohlavní hormon testosteron na jeho účinný metabolit 5α -dihydrotestosteron.

Fyzikálně-chemické parametry finasteridu, zejména extrémně nízká rozpustnost ve vodě, nízká smáčivost a vysoký elektrostatický náboj všech známých polymorfních forem finasteridu, neumožňují tvorbu pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky bez použití náročných metod farmaceutické technologie. Rychlost rozpouštění finasteridu je možné zvýšit zvětšením jeho povrchu a tedy zmenšením velikosti částic. Vysoký elektrostatický náboj finasteridu a nesmáčivost finasteridu však neumožňují obvyklé mletí účinné látky ani v pevném stavu, ani za mokra. Dosavadní způsob zmenšení velikosti částic finasteridu spočívá v řízené krystalizaci finasteridu získaného v závěrečném stupni jeho syntézy, k čemuž je zapotřebí speciální sofistikované zařízení. Výroba pevné lékové formy, zejména tablet, s okamžitým uvolňováním finasteridu je takto až dosud podmíněna použitím finasteridu s velmi malou velikostí částic, získaného výše uvedeným technologicky náročným způsobem.

Cílem vynálezu je umožnit výrobu pevné lékové formy finasteridu s okamžitým uvolňováním účinné látky, při kterém by bylo možné zpracovat finasterid do lékové formy nezávisle na velikosti jeho částic, t.j. zpracováním relativně velkých částic finasteridu, které by až dosud přípravu orální lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky neumožňovaly.

Splnění tohoto cíle je dosaženo způsobem podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymorfní formu finasteridu, jehož podstata spočívá v tom, že se vodná suspenze obsahující 5 až 50 % hmotnosti polymorfní formy finasteridu, vztaženo na celkovou hmotnost suspenze, a 0,1 až 50 % hmotnosti alespoň jednoho aniontového povrchově aktivního činidla, vztaženo na hmotnost polymorfní formy finasteridu, mele k dosažení takové distribuce velikosti částic polymorfní formy finasteridu, že alespoň 10 % částic má velikost nejvýše rovnou 2 μm , alespoň 50 % částic má velikost nejvýše rovnou 7 μm a alespoň 90 % částic má velikost nejvýše rovnou 17 μm , načež se získaná vodná suspenze nastříkne ve fluidním loži na pevný částicový hydrofilní nosič mající takovou distribuci velikosti částic, že alespoň 90 % částic má velikost větší než 40 μm , nejvýše 10 % částic má velikost větší než 200 μm a alespoň 99 % částic má velikost nejvýše rovnou 300 μm .

Výhodně se jako aniontové povrchově aktivní činidlo použije alespoň jedna látka z množiny, zahrnující sulfosukcinát sodný, laurylsíran sodný, hexadecylsíran sodný, hexadecylsulfonan sodný a dioktylsulfojantaran sodný.

Výhodně se jako pevný částicový hydrofilní nosič použije hydrofilní cukr, jako je sacharóza, sorbitol, manitol, glukóza a laktóza, nativní nebo modifikovaný škrob a celulóza nebo jejich směsi, zejména směs laktózy, mikrokrytalické celulózy a modifikovaného kukuřičného škrobu ve hmotnostním poměru 71:45:5,5.

Výhodně se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, smísí s 2 až 10 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost získané směsi, alespoň jedné farmaceuticky přijatelné hydrofilní kluzné

látky s antistatickým účinkem, kterou je zejména koloidní oxid křemičitý, stearyl-fumaran sodný, polyethylenglykol nebo laurylsíran sodný.

Výhodně se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, smísí s 1 až 7 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost získané směsi, alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného rozvolňovadla, kterým je zejména ultraamylopektin, zesítovaná sodná sůl karboxymethylcelulozy nebo zesítovaný polyvinylpyrolidon.

Výhodně se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, po případném smíšení s alespoň jednou kluznou látkou nebo/a s alespoň jedním rozvolňovadlem plní do tobolek nebo sáčků nebo se lisuje do tablet.

Výhodně se tablety potáhnou vodorozpustným filmem lakové nebo pigmentované lakové disperze, zejména disperze hydrofilní potahové směsi na bázi hydroxypropylmethylcelulózy a hydroxypropylcelulózy, přičemž hmotnost povlaku činí 1 až 6 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost nepotažené tablety.

Podstata vynálezu spočívá v použití vhodného tenzidu, který učiní finasterid smáčivým a umožní tak mikronizaci finasteridu za mokra. Tato mikronizace v rámci vynálezu představuje součást přípravy lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky. Použitý tenzid se rozpustí ve vodě a zajistí dispergaci finasteridu ve vodném prostředí, přičemž získaná suspenze je schopna mletí za mokra. K tomuto mletí může být například použit mlýn ultraturax, koloidní mlýn, kulový mlýn nebo dynamil. Obvyklá vlhká granulace získané mikronizované vodné suspenze finasteridu však neumožňuje rychlé a dostatečné uvolnění finasteridu v rozpouštěcím prostředí. V rámci vynálezu bylo zjištěno, že nejlepších výsledků se v tomto ohledu dosáhne nástřikem této suspenze ve fluidním loži na pevný částicový

hydrofilní nosič se specifickou distribucí velikosti částic, která zajistí požadované tokové vlastnosti získané směsi potřebné pro další zpracování této směsi, kterým je například tabletování. Při lisování do tablet dochází při použití běžných koncentrací obvyklých kluzných látek k adhezi finasteridu k povrchu razidel. Tomuto jevu by bylo možné zabránit použitím vyšší koncentrace kluzných látek s antistatickými vlastnostmi. Jelikož však vyšší koncentrace hydrofobních kluzných látek, jakými jsou například stearan hořečnatý, talek a kyselina stearová, výrazně zpomalují uvolňování finasteridu, používají se v rámci vynálezu hydrofilní kluzné látky s antistatickým účinkem.

V následící části popisu bude způsob podle vynálezu blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Popis obrázků na výkresech

Na obr.1 je graficky znázorněno uvolňování finasteridu z pevné lékové formy připravené způsobem podle vynálezu a z generického standardu PROSCAR.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V rámci tohoto příkladu se vyrobí tablety mající hmotnost 150 mg a obsah finasteridu 1 mg a 5 mg. V následující tabulce 1 je uvedeno složení těchto tablet, přičemž obsahy jednotlivých složek tabletové kompozice jsou uvedeny ve hmotnostních dílech.

Tabulka 1

Složka	Tableta s obsahem 1 mg finasteridu	Tableta s obsahem 5 mg finasteridu
Finasterid	1,00	5,00
Aerosol OT (aniontové povrchově aktivní činidlo, sulfosukcinát sodný)	0,10	0,50
Voda	20,00	45,00
Starch 1500 (nosič, modifikovaný kukuřičný škrob)	7,50	7,50
Laktóza DCL-11 (nosič)	83,40	79,00
Avicel PH 101 (nosič, mikrokrystallická celulóza)	45,00	45,00
Ultraamylopektin (rozvolňovadlo)	5,50	5,50
Pruv (kluzná látka, stearylfumaran sodný)	4,50	4,50
Aerosil 200 (kluzná látka, koloidní oxid křemičitý)	3,00	3,00

Tablety se připraví následujícím způsobem. Odvážené množství Aerosolu OT se rozpustí ve vodě mající teplotu 70 °C a získaný roztok se ochladí na teplotu 25 °C. V takto ochlazeném roztoku se suspenduje finasterid. Získanou suspenze se mele v kulovém mlýnu k dosažení požadované velikosti částic. Odděleně se v mixéru smísí Starch 1500, Laktóza DCL-11 a Avicel PH 101 a získaná směs se zavede do fluidní sušárny, kde se na ní nastříkne suspenze finasteridu. Získaná směs se fluidně vysuší při teplotě 60 °C k dosažení obsahu vlhkosti do 3 % hmotnosti. Odděleně se přesítují Ultraamilopektin, Pruv a Aerosil 200 přes síto s velikostí oka 0,3 až 1,0 mm a tyto složky se smísí v mixéru s výše uvedenou vysušenou směsí s obsahem finasteridu. Výsledná směs se potom slisuje do tablet majících průměr 7 mm a hmotnost 150 mg.

Příklad 2

Tablety vyrobené postupem podle příkladu 1 se potáhnou 14% vodnou pigmentovanou lakovou disperzí Opadry II (hydrofilní potahová směs na bázi hydroxypropylmethylelulózy a hydroxypropylcelulózy) k dosažení sušiny lakové disperze 3,0 mg/tableta.

Příklad 3

V rámci tohoto příkladu se stanoví rychlost uvolňování finasteridu z tablet vyrobených postupem podle příkladu 1. Toto stanovení se provádí za použití pádlové metody ve vodě při rychlosti otáčení míchadla 50 otáček za minutu. Množství uvolněného finasteridu se určí pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Za účelem srovnání se za stejných podmínek stanoví uvolňování finasteridu z generického standardu PROSCAR. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2 a graficky vyjádřeny na

obr.1, na kterém jsou hodnoty finasteridu uvolněného z tablet podle příkladu 1 označeny kosočtverečky, zatímco hodnoty finasteridu uvolněného z generického standardu PROSCAR jsou označeny čtverečky.

Tabulka 2

Doba (min)	Podíl uvolněného finasteridu (%)	
	Příklad 1	PROSCAR
6	74,8	71,7
12	79,3	78,4
30	86,5	71,7
45	85,4	73,0

Ze získaných výsledků je patrný pokrok, dosažený u pevné lékové formy připravené způsobem podle vynálezu, oproti dosavadnímu stavu techniky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymorfní formu finasteridu, v y z n a č e n ý t í m, že se vodná suspenze obsahující 5 až 50 % hmotnosti polymorfní formy finasteridu, vztaženo na celkovou hmotnost suspenze, a 0,1 až 50 % hmotnosti alespoň jednoho aniontového povrchově aktivního činidla, vztaženo na hmotnost polymorfní formy finasteridu, mele k dosažení takové distribuce velikosti částic polymorfní formy finasteridu, že alespoň 10 % částic má velikost nejvýše rovnou 2 μm , alespoň 50 % částic má velikost nejvýše rovnou 7 μm a alespoň 90 % částic má velikost nejvýše rovnou 17 μm , načež se získaná vodná suspenze nastříkne ve fluidním loži na pevný částicový hydrofilní nosič mající takovou distribuci velikosti částic, že alespoň 90 % částic má velikost větší než 40 μm , nejvýše 10 % částic má velikost větší než 200 μm a alespoň 99 % částic má velikost nejvýše rovnou 300 μm .

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se jako aniontové povrchově aktivní činidlo použije alespoň jedna látka z množiny, zahrnující sulfosukcinát sodný, laurylsíran sodný, hexadecylsíran sodný, hexadecylsulfonan sodný a dioktylsulfojantaran sodný.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č e n ý t í m, že se jako pevný částicový hydrofilní nosič použije hydrofilní cukr, jako je sacharóza, sorbitol, manitol, glukóza a laktóza, nativní nebo modifikovaný škrob a

celulóza nebo jejich směsi, zejména směs laktózy, mikrokryсталické celulózy a modifikovaného kukuřičného škrobu ve hmotnostním poměru 71:45:5,5.

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č e - n ý t í m, že se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, smísí s 2 až 10 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost získané směsi, alespoň jedné farmaceuticky přijatelné hydrofilní kluzné látky s antistatickým účinkem, kterou je zejména koloidní oxid křemičitý, stearylfumaran sodný, polyethylenglykol nebo laurylsíran sodný.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e - n ý t í m, že se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, smísí s 1 až 7 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost získané směsi, alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného rozvolňovadla, kterým je zejména ultraamylopektin, zesítovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy nebo zesítovaný polyvinylpyrolidon.

6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č e - n ý t í m, že se směs, získaná nástřikem vodné suspenze na hydrofilní nosič ve fluidním loži, po případném smíšení s alespoň jednou kluznou látkou nebo/a s alespoň jedním rozvolňovadlem plní do tobolek nebo sáčků nebo se lisuje do tablet.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č e n ý t í m, že se tablety potáhnou vodorozpustným filmem lakové nebo pigmentované lakové disperze, zejména disperze hydrofilní potahové směsi na bázi hydroxypropylmethylcelulózy a

hydroxypropylcelulózy, přičemž hmotnost povlaku činí 1 až 6 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost nepotažené tablety.

Zastupuje:

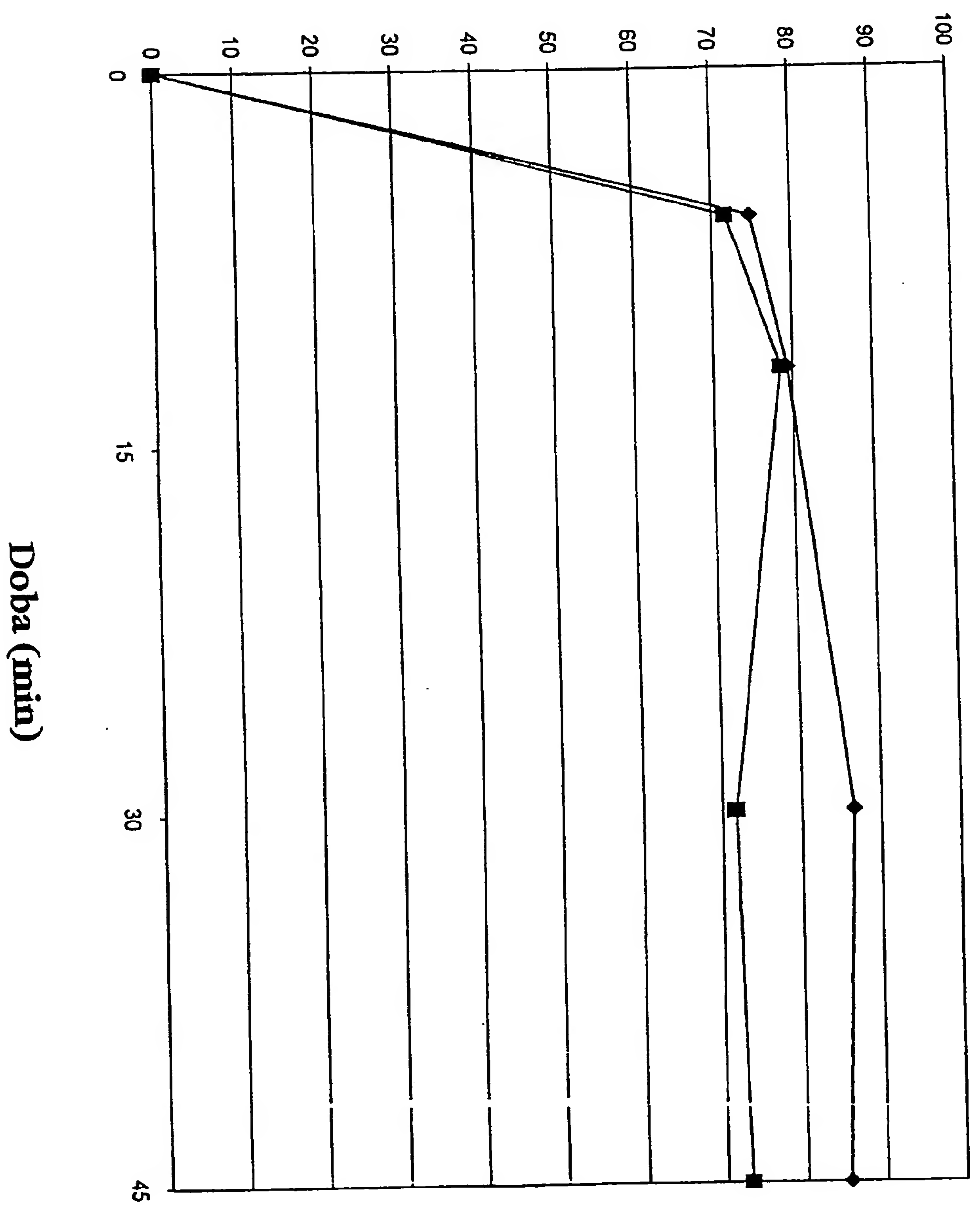
Anotace

Název vynálezu: Způsob přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymorfní formu finasteridu

Způsob přípravy orální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahující jako účinnou látku polymorfní formu finasteridu, jehož podstata spočívá v tom, že se vodná suspenze obsahující 5 až 50 % hmotnosti polymorfní formy finasteridu, vztaženo na celkovou hmotnost suspenze, a 0,1 až 50 % hmotnosti alespoň jednoho aniontového povrchově aktivního činidla, vztaženo na hmotnost polymorfní formy finasteridu, mele k dosažení takové distribuce velikosti částic polymorfní formy finasteridu, že alespoň 10 % částic má velikost nejvýše rovnou 2 μm , alespoň 50 % částic má velikost nejvýše rovnou 7 μm a alespoň 90 % částic má velikost nejvýše rovnou 17 μm , načež se získaná vodná suspenze nastříkne ve fluidním loži na pevný částicový hydrofilní nosič mající takovou distribuci velikosti částic, že alespoň 90 % částic má velikost větší než 40 μm , nejvýše 10 % částic má velikost větší než 200 μm a alespoň 99 % částic má velikost nejvýše rovnou 300 μm .

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99

Podíl uvolněného finasteridu (%)



Doba (min)

OBR. 1

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.